Lane Medical Library

Aus dem Krebsinstitut der Universität Berlin
Direktor Prof. Dr. Auler

Über den Einfluß von Geschwulstbreifiltrateinspritzungen auf das Wachstum von Impfgeschwülsten bei Ratten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Hubert Vivell
aus Berlin

14. April 1936

Max Schmersow Buchdruckerei für fremde Sprachen, Kirchhain N.-L.

48

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Magnus
Referent: Prof. Dr. Auler
Korreferent: Prof. Dr. Rößle

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

In der Krebsliteratur liegt eine größere Anzahl von Arbeiten vor die sich mit der Frage befassen, ob Beziehungen zwischen dem krebskranken Organismus und der Anaphylaxie bestehen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen stehen zum Teil untereinander in Widerspruch, doch scheint nunmehr die Tatsache festzustehen, daß diese Beziehungen wirklich vorhanden sind.

Wahrscheinlich der erste, der sich mit der obengenannten Frage beschäftigte, war Yamanouchi, dem es gelang, anaphylaktische Erscheinungen festzustellen, wenn er geschwulsttragenden Mäusen eine Emulsion einer solchen Geschwulst in die Bauchhöhle brachte, die die Tiere selbst hatten. Die Anaphylaxieerscheinungen blieben bei Tieren aus, deren Geschwulst nicht angegangen war, oder die nicht geimpft worden waren. Yamanouchi ist nun der Ansicht, daß diese erzielte Reaktion streng spezifisch ist, das heißt ein Geschwulsttier würde auf Einspritzung von Geschwulstmasse, die von einer anderen Geschwulstart stammt, nicht mit Überempfindlichkeitserscheinungen reagieren.

Lapidari untersuchte diese Verhältnisse genauer, indem er nach der Methode von Frieberger und Seidenberg das Verhalten des isolierten Gefäßapparates des Geschwulsttieres bei den Anaphylaxieversuchen beobachtete, um in der Verengerung der Gefäße ein sicheres Zeichen des eingetretenen anaphylaktischen Shocks zu haben. Die isolierten Gefäßapparate geschwulsttragender Ratten, Hühner und Mäuse antworteten auf Einspritzung von Geschwulstextrakt stärker mit Verengerung als die Gefäßsysteme gesunder Tiere, wodurch Yamanouchis Versuchsergebnisse ihre Bestätigung fanden.

Auch am krebskranken Menschen konnten Überempfindlichkeitserscheinungen beobachtet werden, wenn auch nicht in ganz so augenfälliger Form wie beim Versuchstier. Hier ist besonders auf eine Arbeit von Auler hinzuweisen, die einen wesentlichen Beitrag zur Lösung der Frage der Geschwulstanaphylaxie darstellt. Auler spritzte den Krebskranken wässrige Extrakte des eigenen Carcinoms, sowie fremder menschlicher und tierischer Geschwülste in die Haut. Dabei zeigten sich nach der intrakutanen Einspritzung von Eigengeschwulstextrakt an der Einstichstelle Hautallergieerscheinungen in Form schnell auftretender und bald wieder verschwindender Quaddeln. In zwei Fällen machten sich Spätallergieerscheinungen bemerkbar, die in Gestalt urtikarieller Rötungen in der Peripherie der Geschwulstherde auftraten. Diese Spätquaddeln bestanden dann etwa eine Woche. Auf Einspritzung von Tiergeschwulstextrakt reagierten die Patienten verschieden, jedoch meist ebenfalls mit einer Quaddel an der Einstichstelle. Ähnliche Erfolge hatte Auler auch mit intrakutaner Einspritzung

von Blut sarkomkranker Tiere beim sarkomkranken Menschen. Aus seinen Versuchsergebnissen schließt Auler nun, daß allen bösartigen Geschwülsten, sowohl des Menschen als auch der Tiere, ein Stoff gemeinsam ist, mit dem man in der Lage ist, bei Geschwulstträgern Allergieerscheinungen hervorzurufen. Auler nimmt also weder eine Spezifität der anaphylaktischen Reaktionskörper in bezug auf die Art der bösartigen Geschwulst, noch auf die Tierspezies an.

Ähnliche Versuche wie Auler stellte auch Rosanow an, nur waren dessen Ergebnisse nicht so eindeutig, da von den 21 Krebspatienten, denen er intrakutan wässrigen oder alkoholischen Extrakt einer menschlichen Krebsgeschwulst spritzte, nur 3 mit Quaddeln an der Einstichstelle reagierten. Diese Quaddeln wurden von Rosanow ebenfalls als Ausdruck bestehender Überempfindlichkeit gegen Krebsextrakt gedeutet.

Den vorstehend besprochenen Arbeiten ist die Tatsache gemeinsam, daß es den jeweiligen Autoren gelang, bei geschwulstkranken Tieren beziehungsweise Menschen durch Einspritzung analogen Geschwulstmaterials Überempfindlichkeitserscheinungen hervorzurufen. Aus diesem Ergebnis kann man daher folgern, daß eine im Körper wachsende Geschwulst diesen auf irgendeine Art, vielleicht durch Anreiz zur Antikörperbildung gegenüber gleichartigem möglicherweise aber auch artfremdem Geschwulstmaterial überempfindlich macht.

Zur entgegengesetzten Ansicht kam jedoch Apolant auf Grund seiner eigenen Untersuchungen. Apolant prüfte die Versuche von Yamanouchi nach, fand dessen Ergebnisse aber keineswegs bestätigt. Seiner Meinung nach sind die anaphylaktischen Erscheinungen, die Yamanouchi bei seinen Versuchen beobachtete, auf Sensibilisierung mit Bakterien zurückzuführen, die in der Geschwulst wuchsen, und die ebenfalls in der Geschwulstemulsion enthalten waren. Dieser Behauptung kann man jedoch entgegenhalten, daß es nur sehr schwer gelingt, Ratten durch Bakterien zu sensibilisieren, so daß dadurch die von Apolant gegebene Deutung der anaphylaktischen Erscheinung bei Yamanouchis Versuchen unwahrscheinlich wird. Auch P. Rous kam durch seine Versuche zum entgegengesetzten Ergebnis wie Yamanouchi. Er spritzte geschwulsttragenden Mäusen eine Emulsion einer solchen Geschwulst ein, die sie selbst trugen, wonach er dann keinerlei charakteristische Anaphylaxieerscheinungen beobachten konnte.

Diesen beiden ablehnenden Ansichten steht nun aber eine größere Anzahl zustimmender Arbeiten gegenüber, die, wenn sie auch zum Teil einen anderen Weg als Yamanouchi gingen, doch dessen Ergebnisse bestätigten.

Hier sind die Versuche von v. Dungern und Coca anzuführen. Die beiden Autoren wollten ein Hasensarkom auf ein Kaninchen durch intravenöse Impfung übertragen. Nach der ersten Einspritzung waren keine auffälligen Erscheinungen feststellbar, jedoch nach der zweiten trat eine starke entzündliche Schwellung der einen Ohrenwurzel auf, die nach drei Tagen wieder abklang. Von Dungern und Coca sehen darin eine Überempfindlichkeitserscheinung, die sich in einer Verstärkung der Gewebsreaktion äußert.

Auf einem anderen Weg suchten Pfeifer und Finsterer der Lösung der Frage der Geschwulstanaphylaxie näher zu kommen. Sie gingen von der Annahme aus, daß die Geschwulst den Körper gegen Geschwulstmaterial sensibilisiert, also Antikörperbildung im Blute hervorruft und suchten nun durch das Serum Krebskranker bei gesunden Tieren passive Anaphylaxie zu erzeugen. Bei ihren Versuchen gingen sie so vor, daß sie normalen Meerschweinchen Serum krebskranker Menschen in die Bauchhöhle spritzten und dann nach 48 Stunden eine zweite Einspritzung vornahmen, die einen anaphylaktischen Shock, festgestellt an dem Temperaturabfall, zur Folge hatte. Die Reaktion blieb bei Meerschweinchen aus, die mit normalem Serum vorbehandelt worden waren. Die gleiche Reaktion trat auch ein, wenn ein mit Krebskrankenserum vorbehandeltes Tier als zweite Spritze das Serum eines anderen Krebskranken erhielt. Aus diesem Verhalten ziehen die Autoren den Schluß, daß das Krebsgewebe die Arteigenheit verloren hat und nun als artfremder Eiweißkörper wirkt, oder aber, daß ein Parasit in der Geschwulst artfremdes Eiweiß bildet. Dieses artfremde Eiweiß wirkt als Antigen und ruft die Bildung von Antistoffen in Form der anaphylaktischen Reaktionskörper im Serum hervor. Mit diesem ist es dann möglich, normale Tiere passiv zu sensibilisieren.

Diese Versuchsergebnisse fanden ihre Bestätigung durch Donati, der Sarkomsaft oder wässrigen Extrakt eines menschlichen Sarkoms Meerschweinchen, die mit Serum krebskranker Menschen vorbehandelt worden waren, intraperitoneal spritzte und dadurch Anaphylaxieerscheinungen hervorrief. Die Tatsache, daß zur Sensibilisierung Carcinommaterial und zur Auslösung des Shocks Sarkommaterial genommen werden konnte, deutet darauf hin, daß die Anaphylaxiereaktion nicht streng spezifisch für eine Geschwulstart zu sein scheint.

Für die Möglichkeit, passive Anaphylaxie durch Übertragung von Krebskrankenserum zu erzielen, und damit für das Sensibilisieren des Körpers durch die Geschwulst, sprechen noch weitere Versuche, so die von Ransohoff, der Meerschweinchen mit Serum Krebskranker vorbehandelte, dann dieses Serum noch einmal spritzte und dadurch einen anaphylaktischen Shock auslöste. Die Erfolge waren jedoch nicht gleichbleibend. Weitere Beweise für das Vorhandensein übertragbarer anaphylaktischer Reaktionskörper im Blute Krebskranker erbrachte Chartenet de Géry, indem er Meerschweinchen mit dem Extrakt eines menschlichen Mammacarcinoms vorbehandelte, die Tiere also gewissermaßen durch Einverleibung zellfreien Geschwulstmaterials zu Geschwulsttieren machte, und dann durch Einspritzung von Serum brustkrebskranker Frauen, das ja nach Yamanouchi Geschwulstantikörper enthalten muß, Shock und Tod bei den Tieren erzielte.

Im Prinzip ganz ähnlich ging Livierato bei seinen Versuchen vor. Er fand Überempfindlichkeitserscheinungen, wenn er Meerschweinchen Preßsaft eines Brustkrebses subcutan einspritzte und ihnen nach erfolgter Sensibilisierung intradural Magensaft von Brustkrebskranken beibrachte. Diese Reaktion, von der der Autor sich für die Brustkrebsdiagnose etwas erhoffte, war nur positiv mit dem Magensaft Brustkrebskranker und nicht mit dem Magensaft solcher Patienten, die einen Krebs an anderen Organen hatten; auch fiel sie mit normalem

Saft negativ aus. Das Ergebnis der Versuche Livieratos steht in einem gewissen Gegensatz zu den Befunden Donatis, insofern, als dieser keine strenge Spezifität der Anaphylaxiereaktion fand, die Livierato jedoch eindeutig feststellte.

Auch auf dem Gebiet der passiven Geschwulstanaphylaxie gehen die Versuchsergebnisse und Meinungen der Autoren auseinander. So ist besonders auf eine Arbeit von Ranzi hinzuweisen, der bei gleichbleibender Versuchsanordnung wie Pfeifer und Finsterer keine Überempfindlichkeitserscheinungen feststellen konnte und daher die Richtigkeit deren Versuchsergebnisse anzweifelte. Auch G. Kelling verhält sich gegenüber der Arbeit von Pfeifer und Finsterer etwas ablehnend. Er sieht in dem Shock keine für Geschwülste spezifische Erscheinung, da er diesen auch nach Vorbehandlung mit Krebskrankenserum bei Einspritzung von tuberkulösem, luetischem und embryonalem Gewebssaft fand.

Die angeführten Arbeiten befaßten sich nur mit anaphylaktischen Zuständen, hervorgerufen durch Tumormaterial oder Serum Geschwulstkranker. Sie zeigten in der Mehrzahl, daß die im Körper wachsende Geschwulst in diesem eine veränderte Reaktionslage gegenüber Bestandteilen der Geschwulst selbst erzeugt. Diese Veränderung der Reaktionslage äußert sich gegebenenfalls in Form des anaphylaktischen Shocks. Man könnte nun die Frage erheben, welchen Einfluß diese Änderung der Reaktionslage, die ja gleichbedeutend ist mit Sensibilisierung des Körpers, auf das Wachstum der Geschwulst hat. Mit diesem Problem befaßten sich Auler und Pelczar, allerdings in einer etwas abgeänderten Form, indem sie den Zustand der Sensibilisierung mit artfremdem Serum ganz allgemein, also nicht mit Geschwulstträgerserum, zur Grundlage ihrer Versuche machten. Dabei kamen sie zu folgenden Ergebnissen: Tiere, die mit artfremdem Serum vorbehandelt sind, die aber noch nicht sensibilisiert sind, das heißt also, so lange sie noch die Serumeinspritzungen erhalten, lassen eigene Impfgeschwülste angehen. Diese gehen aber bald zurück und zerfallen. Überpflanzungen dieser Geschwülste zeigen das gleiche Ergebnis. Bei Tieren in vollsensibilisiertem Zustand gehen die Geschwülste nur ganz schwach an. Überpflanzungen verhalten sich ebenso. Vorbehandlung mit artfremdem Serum und Impfung mit einer dem Tier artfremden, dem Serum aber artgleichen Geschwulst zeigt jedoch anderes Verhalten. Bei noch nicht vollsensibilisierten Tieren geht die Geschwulst überhaupt nicht an, bei Tieren in starksensibilisiertem Zustand gehen die Geschwülste an, zeigen aber anderen histologischen Aufbau. Bei Vergleichstieren gingen die Geschwülste niemals an. Aus diesen Versuchen von Auler und Pelczar geht als wesentliches Ergebnis hervor, daß der allergische Zustand, erzeugt durch artfremdes Serum, insofern einen positiven Einfluß auf das Wachstum von artfremden Impfgeschwülsten hat, als er deren Angehen überhaupt erst ermöglicht.

Wie sich nun die Sensibilisierung des Körpers mit Geschwulstextrakt auf das Wachstum einer gleichartigen Geschwulst auswirkt, soll in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

Zuvor müssen aber noch Versuche erwähnt werden, die Flexner und Jobling an Ratten vornahmen, und die einen gewissen Zusammen-

hang mit dem Thema dieser Arbeit erkennen lassen. Den Tieren wurde in die Bauchhöhle eine Emulsion eines Rattenkarzinoms gebracht, die eine halbe Stunde zur Abtötung der Zellen auf 56° erhitzt worden war. Nach 10—30 Tagen erfolgte die Impfung mit der gleichen Krebsart, von der auch die Emulsion stammte. Das Ergebnis der Versuche war eine Verstärkung des Wachstums, ein zahlreicheres Angehen und seltenere spontane Rückbildung der Geschwülste bei den Versuchstieren im Gegensatz zu den Vergleichstieren.

Ähnliche Erfolge hatte A. Sticker bei Hunden mit Sarkomversuchen aufzuweisen. Er konnte nach intravenöser Einspritzung abgetöteter Sarkomzellen feststellen, daß die Empfänglichkeit der Tiere für Sarkomimpfung gesteigert war.

In den beiden letztgenannten Versuchsreihen ist ein fördernder Einfluß von abgetötetem Geschwulstmaterial auf das Wachstum von Impfgeschwülsten unverkennbar, doch behandelten beide Arbeiten nicht die Frage der Einwirkung der Anaphylaxie auf das Geschwulstwachstum, da durch eine einmalige Einspritzung von Geschwulsteiweiß noch keine Sensibilisierung der Tiere zu erzielen ist.

Eigene Versuche

Die Versuche, über die im folgenden berichtet werden soll, bestanden darin, daß Ratten mit einem Filtrat von Krebsbrei sensibilisiert und dann, wenn sich die Tiere im Zustand der Allergie befanden, mit einem gleichartigen Karzinom geimpft wurden. Es wurde dann das Verhalten der Geschwülste bei diesen Tieren im Vergleich zu den Geschwülsten bei Kontrolltieren beobachtet. In einer Versuchsreihe wurde vor der Geschwulstimpfung durch intravenöse Geschwulstbreifiltrateinspritzung der anaphylaktische Shock ausgelöst.

Die angestellten Untersuchungen wurden in vier Versuchsreihen vorgenommen. Jede Reihe bestand aus 20 Versuchs- und etwa 10 Kontrolltieren. Als Versuchstiere wurden ausgewachsene weiße Ratten verwandt. Als Impfgeschwulst und Ausgangsmaterial für die Filtratbereitung wurde ein Rattencarcinom vom Typ Flexner-Jobling gewählt.

Das zur Sensibilisierung dienende Filtrat wurde folgendermaßen hergestellt: Ein etwa haselnußgroßes Stück aus den Randteilen einer Geschwulst, die frisch dem Tierkörper entnommen war, wurde im Mörser mit Schere und Stampfer zu einem Brei verarbeitet. Dann wurde etwa die doppelte Menge physiologischer Kochsalzlösung hinzugefügt und das ganze durch einen Berkefield-Filter geschickt. Sämtliche bei dieser Zubereitung benutzten Gefäße und Instrumente waren steril.

Die Geschwulstimpfung wurde mit einem Geschwulstbrei vorgenommen, der in oben beschriebener Weise steril hergestellt wurde. Die Einspritzung des Breis erfolgte unter die Haut.

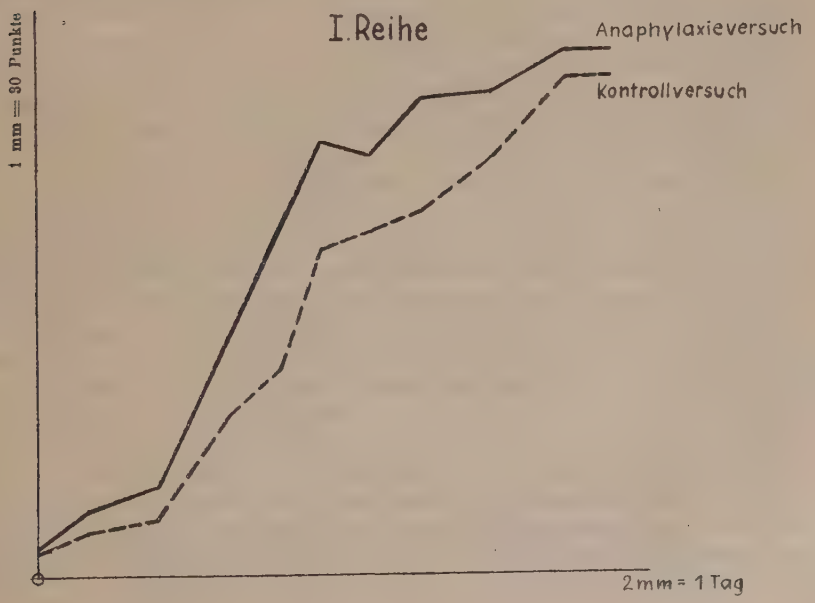
Die Größe der Geschwülste wurde durch Schätzung bestimmt und, um eine Vergleichsmöglichkeit zu haben, mit Gegenständen bekannter Größe verglichen. Jedem dieser Gegenstände wurde eine Punktzahl gegeben, die seinem Rauminhalt entspricht. Die Punkte wurden folgendermaßen verteilt:

Hanfkorn	=	1 Punkt
Linse	=	2 Punkte
Erbse	=	4 „
Bohne	=	8 „
Haselnußkern	=	16 „
Haselnuß	=	32 „
Walnuß	=	64 „
Kastanie	=	128 „
Hühnerei	=	256 „
Gänseei	=	512 „

Um zu einem schnellen Überblick über die Versuchsergebnisse gelangen zu können, und um die Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen besser untereinander vergleichen zu können, wurde für jede Reihe eine Kurve angelegt. Dabei wurde auf der Ordinate die Durchschnittspunktzahl der Geschwülste für die einzelnen Kontrolltage und auf der Abszisse die Kontrolltage aufgetragen.

I. Versuchsreihe

Zwanzig Ratten erhielten in fünftägigem Abstand fünf Einspritzungen von 2 ccm des Geschwulstbreifiltrates in die Bauchhöhle. Nach der 3. und 4. Einspritzung starben je 6 Ratten. Die Sektion der toten Tiere ergab starkes Ödem der Lungen. Für das Vorhandensein einer Bauchfellentzündung, die möglicherweise durch die Einspritzung hätte hervorgerufen sein können, bestanden keinerlei Anzeichen. 12 Tage nach der letzten Filtrateinverleibung fand die Geschwulstimpfung bei den überlebenden 8 Versuchstieren und bei 8 Kontrolltieren statt. Bei den Versuchstieren ging bei einem Tier, bei den Kontrolltieren bei 2 Tieren die Geschwulst nicht an. Nach anfangs ungefähr gleichmäßiger Entwicklung und Größenzunahme der Geschwülste beider Tierreihen, machte sich etwa ein Monat nach der Impfung ein stärkeres Wachstum der Geschwülste bei den Versuchstieren gegenüber denen der Vergleichstiere bemerkbar. Der größte Unterschied zeigte sich in der 7. Woche nach der Impfung. Hier war das Verhältnis der Geschwulstgröße bei den Versuchstieren zu der bei den Kontrolltieren wie 7 : 4. Gegen Ende des Versuches näherten sich die Werte wieder etwas, doch war auch noch am letzten Kontrolltage ein deutlicher Größenunterschied zugunsten der Versuchsgeschwülste wahrzunehmen. Was Form und Festigkeit der Geschwülste anbelangt, so waren hier ebensowenig wie in den übrigen drei Versuchsreihen wesentliche Unterschiede zwischen Versuchs- und Vergleichstieren festzustellen. Das Gleiche gilt auch von der Neigung zur Geschwürsbildung an den Geschwülsten. Auffallend hingegen war die Tatsache, daß bei den Versuchsratten mehr Metastasen auftraten als bei den Vergleichsratten. Das Verhältnis betrug hier 3 : 1.



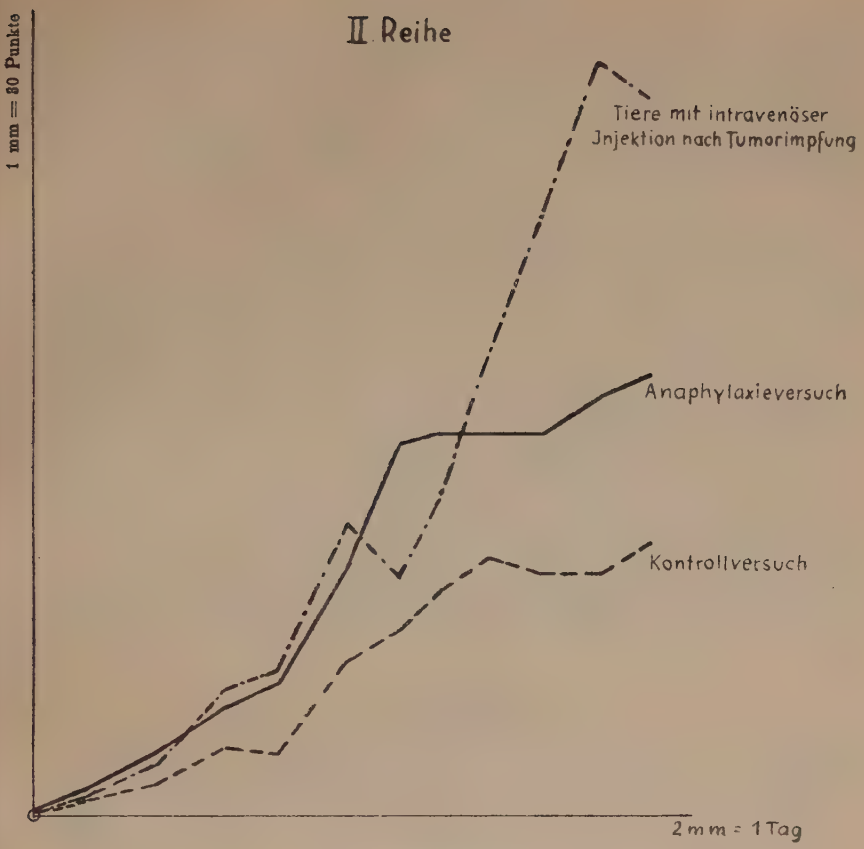
Ergebnistabelle:

	Versuchstiere	Kontrolltiere	Tage n. d. Impfung
Zahl der Tiere	8	8	
Zahl der negativen Tiere	1	2	
Durchschnittspunktzahl an den einzelnen Ablesungstagen	10,9	8,7	14
	24,3	17,0	19
	34,5	27,5	26
	95,0	62,0	33
	137,0	81,0	38
	169,0	128,0	42
	164,5	134,0	47
	187,5	142,0	50
	188,5	163,0	57
	204,5	195,0	64
	204,5	195,0	69
Zahl der Metastasen	3	1	

II. Versuchsreihe

20 Ratten erhielten in fünftägigem Abstand je 2 ccm Krebsbreifiltrat unter die Haut gespritzt. Entsprechend der 1. Versuchsreihe wurde wieder 12 Tage nach der letzten Filtrateinspritzung die Geschwulstimpfung vorgenommen, und zwar auf der gleichen Seite der Ratten, an der auch die Filtrateinspritzungen gemacht worden waren. Gleichzeitig wurden 10 Kontrollratten mit der Geschwulst geimpft. 5 Tage später erhielten 10 Versuchsratten je eine Einspritzung von 0,25 ccm verdünnten Geschwulstbreifiltrates, in dem noch Eiweiß mit Hilfe der Sulfosalizylsäureprobe als leichte Trübung nachweisbar war, in eine Schwanzvene. Etwa 3 Minuten nach erfolgter Einspritzung zeigten die Ratten mäßige Dyspnoe, die bald wieder schwand. Die Geschwulstimpfung war nicht erfolgreich: Bei den Versuchstieren ohne intravenöse Einspritzung in 3 Fällen, bei den Tieren mit intravenöser Einspritzung in einem Fall und bei den Vergleichstieren in 4 Fällen. Das Wachstum der Geschwülste bei den Versuchs- und Vergleichstieren war ungefähr das gleiche wie in der ersten Reihe. Wieder anfangs nahezu gleiche Geschwulstdurchschnittsgrößen, und dann nach etwa 5 Wochen weit stärkeres Wachsen der Geschwülste bei den vorbehandelten Tieren. 8 Wochen nach der Impfung war der größte Unterschied festzustellen. Das Verhältnis betrug zu diesem Zeitpunkt etwa 2 : 1 zu Gunsten der Versuchsgeschwülste. Eine Angleichung der Größen gegen das Ende hin, wie in der ersten Versuchsreihe, fand nicht statt. Zum Schluß war das Verhältnis immer noch etwa 9 : 5,5. Die Geschwülste der Tiere, die intravenös Geschwulstbreifiltrat erhalten hatten, zeigten eine noch weit höhere Durchschnittsgröße, als die der übrigen Versuchstiere.

Der Geschwulstgröße parallel ging auch die Metastasierung. Das Verhältnis der Metastasen am Ende des Versuches war: Versuchstiere : intravenös gespritzten Tieren : Vergleichstieren = 5 : 8 : 4. Auch hier waren keine auffallenden Unterschiede in der Geschwürshäufigkeit vorhanden.

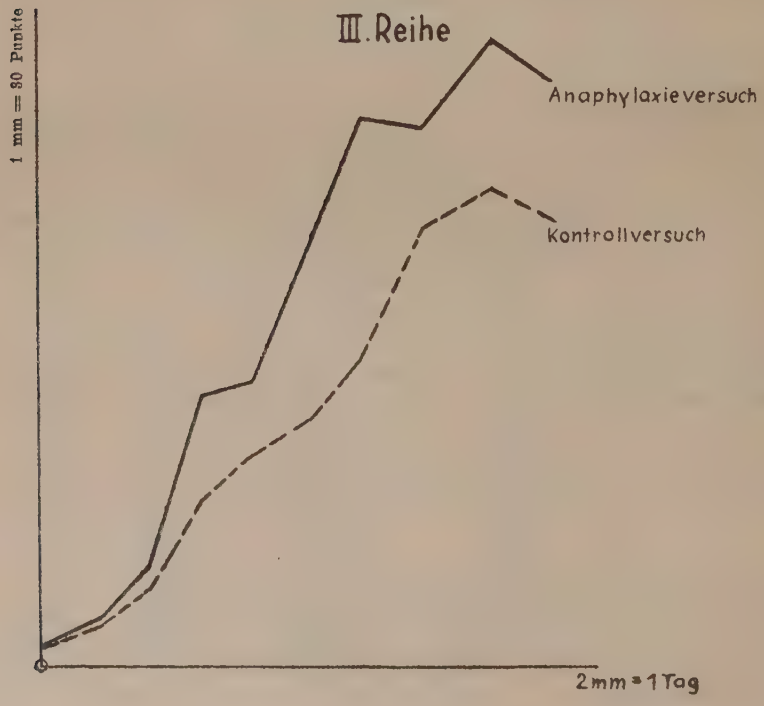


Ergebnistabelle:

	Versuchstiere ohne intravenöse Injektion	Versuchstiere m. intravenöser Injektion	Kontroll-tiere	Tage nach d. Impfung
Zahl der Tiere	8	10	10	
Zahl d. negativen Tiere	3	1	4	
Durchschnittspunktzahl	2,3	1,8	2,5	16
	11,3	7,8	7,6	21
	24,0	19,7	13,2	26
	44,0	49,4	27,4	33
	52,0	58,4	24,4	38
	100,0	117,6	61,2	45
	148,0	95,2	74,0	48
	152,0	124,8	90,0	52
	152,0	183,9	102,8	57
	152,0	236,8	96,4	62
	168,0	300,8	96,4	68
	176,0	288,0	109,2	73
Zahl der Metastasen	4	8	4	

III. Versuchsreihe

Dieser Reihe wurde die gleiche Versuchsanordnung wie der ersten Reihe zugrunde gelegt nur mit dem Unterschied, daß dem Filtrat 10% einer 2,5%igen Karbolsäurelösung zugefügt wurde, um eine sichere Keimfreiheit zu erzielen. Es wurden wiederum 20 Ratten fünfmal in fünftägigem Abstand intraperitoneal gespritzt. Bei einigen Tieren trat kurz nach der Einspritzung ein schnell vorübergehender Schüttelfrost auf, der möglicherweise auf den Phenolzusatz zurückzuführen ist. In der Nacht nach der letzten Einspritzung gingen 6 Tiere ein, die schon einige Tage vorher einen kranken Eindruck gemacht hatten. Bei der Sektion fanden sich in der Lunge pneumonische Infiltrationen. Für eine Bauchfellentzündung waren keine Anhaltspunkte vorhanden. Als Todesursache ist daher Pneumonie anzunehmen. 14 Tage nach der letzten Filtrateinspritzung wurden die 14 überlebenden Versuchstiere und 10 Vergleichstiere mit der Geschwulst geimpft. Die Impfung erwies sich als nicht erfolgreich bei 2 Versuchs- und 2 Vergleichstieren. Da jedoch die Zahl der Versuchstiere 14 und die Zahl der Vergleichstiere nur 10 betrug, ist das Angehen der Geschwülste bei den Versuchstieren als verhältnismäßig häufiger zu bezeichnen. Auch in dieser Versuchsreihe entsprach der Verlauf des Geschwulstwachstums dem in der ersten Reihe. Der größte Unterschied wurde 8 Wochen nach der Geschwulstimpfung gemessen. Er betrug, als Verhältnis von Versuchs- zu Vergleichstieren ausgedrückt, etwa 10,9 : 6. Gegen das



Ende des Versuches hin nahm der Unterschied wieder etwas ab. Das Endverhältnis lautete aber immer noch 11,5 : 8,8. Die Zahl der Metastasen überwog auch hier wieder ganz erheblich bei den Versuchstieren. Die Verhältniszahl hierfür betrug am Ende der Reihe: Metastasen bei Versuchstieren : Metastasen bei Kontrolltieren = 6,4 : 4, wobei berücksichtigt wurde, daß mehr Versuchs- als Kontrolltiere vorhanden waren.

Ergebnistabelle:

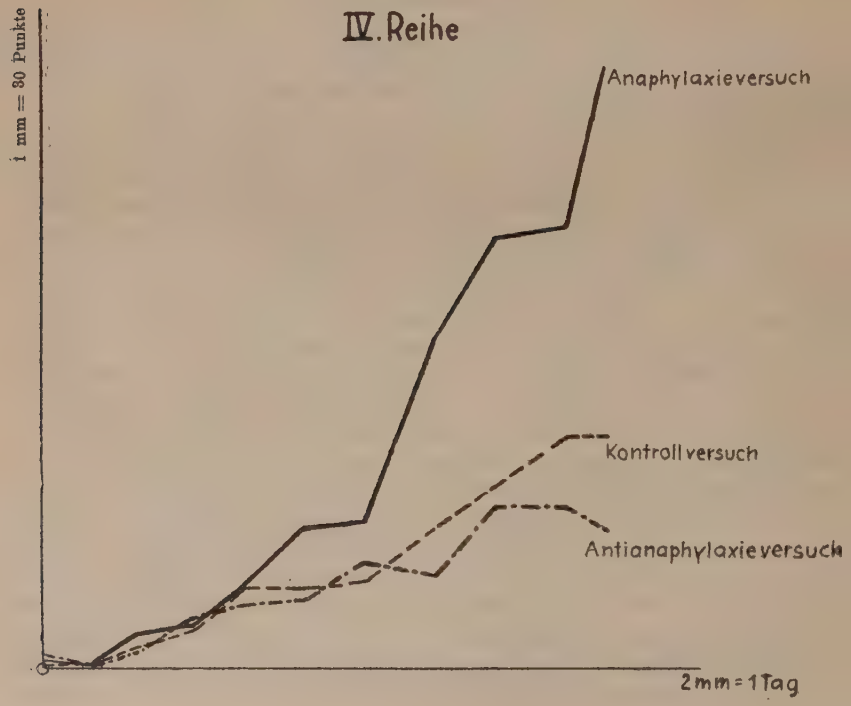
	Versuchstiere	Kontrolltiere	Tage n. d. Impfung
Zahl der Tiere	14	10	
Zahl der negativen Tiere	2	2	
Durchschnittspunktzahl	8,1	8,1	14
	18,6	16,8	20
	38,8	30,8	25
	107,4	64,8	30
	111,7	83,2	35
	170,7	97,8	41
	217,1	121,6	46
	212,6	172,8	48
	246,9	188,8	54
	230,9	176,0	60
Zahl der Metastasen	9	4	

IV. Versuchsreihe

Die hier angestellten Versuche gleichen denen der zweiten Reihe nur mit dem Unterschied, daß dem Geschwulstbreifiltrat wie in der dritten Reihe Karbolsäure zugefügt wurde, und daß die intravenöse Einspritzung von Filtrat vor der Geschwulstimpfung erfolgte.

20 Ratten erhielten wieder fünfmal im Abstande von 5 Tagen Filtrateinspritzungen unter die Haut. Während dieser Vorbehandlung gingen 6 Ratten ein, bei denen wiederum Pneumonie als Todesursache durch die Sektion festgestellt wurde. 14 Tage nach der letzten Filtrateinspritzung erhielten 7 Versuchsratten je eine Einspritzung von 0,25 ccm eines noch schwach eiweißhaltigen Geschwulstbreifiltrates in eine Schwanzvene. 3 Minuten nach dieser Behandlung wurden die Tiere stark dyspnoisch, rieben sich die Nasen und sträubten das Fell. Nach einer halben Stunde waren diese Erscheinungen wieder verschwunden. 3 Tage später wurde an allen 14 überlebenden Versuchstieren und 7 Vergleichstieren die Geschwulstimpfung vorgenommen. Was das Wachstum der Geschwülste anbelangte, so machte sich wiederum nach anfänglicher Gleichheit bei den nur mit Filtrat vorbehandelten Ratten eine wesentliche Beschleunigung des Geschwulstwachstums bemerkbar, die namentlich gegen den Schluß des Versuches hin besonders augenfällig war und dazu führte, daß das Verhältnis der Geschwulstgröße bei den nicht intravenös behandelten Versuchstieren zu den Vergleichstieren bei der letzten Ablesung etwa 2 : 1 betrug. Weiterhin auffällig war die Tatsache, daß die intravenös mit Filtrat vorbehandelten Tiere eine ganz wesentliche Hemmung ihres Geschwulstwachstums zeigten,

die besonders stark gegenüber den nicht intravenös behandelten Tieren in Erscheinung trat. Aber auch im Verhältnis zu den Geschwülsten der Kontrolltiere waren bei diesen Tieren die Geschwülste im Durchschnitt noch kleiner, so daß man in dieser Geschwulstwachstumshemmung wohl eine Wirkung der intravenösen Einspritzung von Geschwulstbreifiltrat vor der Geschwulstimpfung, aber nach erfolgter Sensibilisierung sehen kann. In einem gewissen Einklang mit dem verschieden starken Wachstum der Geschwülste bei den verschieden vorbehandelten Tieren steht auch die Feststellung, daß sich unter den Versuchstieren ohne intravenöse Vorbehandlung nur ein Tier befand, bei dem die Impfgeschwulst nicht anging, während es bei den Kontrollen 2 und bei den intravenös gespritzten Tieren sogar 3 waren, die geschwulstfrei blieben. Die Vergleichszahlen der Metastasen bestätigten wieder die Ergebnisse der vorigen Versuche insofern, als mit dem schnelleren Wachstum auch eine größere Zahl von Metastasen verbunden war. Das Verhältnis lautete: Versuchstiere ohne : Versuchstiere mit intravenöser Einspritzung : Kontrollen = 4 : 2 : 2. Man sieht bei dieser 4. Versuchsreihe etwas besonders deutlich, was in den anderen Reihen ebenfalls, wenn auch nicht so ausgeprägt, feststellbar war, nämlich ein annäherndes Parallelgehen von Angehen der Geschwülste, Geschwulstwachstum und Neigung zur Metastasenbildung.



Ergebnistabelle:

	Versuchstiere ohne intravenöse Injektion	Versuchstiere m. intravenöser Injektion	Kontrolltiere	Tage nach d. Impfung
Zahl der Versuchstiere	7	7	7	
Zahl d. negativen Tiere	1	3	2	
Durchschnittspunktzahl	3,3	5,1	1,6	11
	2,4	1,7	2,6	16
	13,1	8,0	8,6	21
	17,1	18,3	15,3	26
	32,0	25,3	32,0	31
	56,0	27,6	31,4	37
	57,1	41,1	34,3	43
	130,3	36,6	54,9	50
	170,3	64,0	73,1	56
	173,7	64,0	91,4	63
	237,7	54,8	91,4	67
Zahl der Metastasen	4	2	2	

Betrachtet man nun zusammenfassend die Ergebnisse der vier angestellten Versuche, so erkennt man eindeutig, daß durch die vorgenommene Behandlung der Ratten mit Geschwulstbreifiltrat eine erhöhte Neigung zum Angehen, eine deutliche Beschleunigung des Wachstums, sowie eine vermehrte Neigung zur Metastasierung bei den Geschwülsten entstanden ist.

Durch die Vorbereitung der Ratten in Form der fünfmaligen Filtrateinspritzung wurden die Tiere gegen das Geschwulsteiweiß sensibilisiert, was aus der Tatsache hervorgeht, daß bei der intravenösen Einverleibung von Filtrat die vorbehandelten Tiere mit Zeichen des anaphylaktischen Shocks reagierten. Ob nun diese Sensibilisierung tatsächlich die Ursache für das beschleunigte Wachstum war, oder ob es sich um die Wirkung des Geschwulstbreifiltrates im Sinne der früher angeführten Versuche von Flexner und Jobling handelt, ist nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Für die erste Annahme spricht jedoch die Hemmung des Geschwulstwachstums durch die der Geschwulstimpfung vorausgegangene intravenöse Filtratinjektion, durch die der anaphylaktische Shock ausgelöst wurde, wonach sich die Tiere dann im Zustand der Antianaphylaxie befanden. Da nun in diesem Zustand, der ja dem der vollständigen Sensibilisierung, also der Allergie, gewissermaßen entgegengesetzt ist, da in ihm nach Caspari Anergie gegenüber Allergenen aller Art besteht, eine Hemmung des Geschwulstwachstums eintrat, liegt die Wahrscheinlichkeit nahe, daß die Wachstumsbeschleunigung der Geschwülste bei den Tieren, die im sensibilisierten Zustand geimpft wurden, auf die Sensibilisierung zurückzuführen ist. Eine Erklärung des auffälligen Verhaltens der Geschwulstgrößen nach Auslösung des anaphylaktischen Shocks ist mit Hilfe der Ergebnisse Flexners und Joblings nicht möglich.

Will man der Sensibilisierung des Körpers mit Geschwulstbreifiltrat jedoch keine geschwulstwachstumsfördernde Wirkung zuschreiben, so

könnte man noch einen anderen Erklärungsversuch unternehmen. Wenn man die Erfahrungstatsache berücksichtigt, daß der jugendliche Körper nur eine geringe Neigung zur Geschwulstbildung hat, die mit zunehmendem Alter steigt, und man weiterhin in Betracht zieht, daß es gelingt, mit Embryonalbreieinspritzungen das Geschwulstwachstum zu hemmen, so könnte man zu der Ansicht kommen, daß im jugendlichen und besonders im embryonalen Körper ein Stoff vorhanden ist, der in der Lage ist, pathologisches Wachstum zu verhindern, beziehungsweise zu erschweren. Es wäre nun vorstellbar, daß dieser wachstumsregelnde Stoff vom Körper gegen das eingespritzte Geschwulstbreifiltrat eingesetzt wird, um es zu vernichten, und dadurch aufgebraucht wird. Die dann folgende Geschwulstimpfung würde also keinen oder geringeren Widerstand im Körper vorfinden. Der Erfolg wäre dann ein verstärktes Geschwulstwachstum.

Die Beschleunigung des Geschwulstwachstums durch die intravenöse Einspritzung von Geschwulstbreifiltrat nach der Geschwulstimpfung war insofern überraschend, als man nach Versuchen von Ohno und Marvoka [1]) eher eine Verlangsamung hätte vermuten müssen. Eine Deutung dieses sonderbaren Verhaltens ist nicht ohne weiteres möglich. Vielleicht läßt sich die Beschleunigung jedoch so erklären, daß man annimmt, daß durch die Geschwulstimpfung der sensibilisierten Tiere diese in eine andere Reaktionslage, vielleicht in den Zustand der Antianaphylaxie versetzt wurden, wodurch die Auswirkung der intravenösen Einspritzung auch eine andere, der intravenösen Einspritzung vor der Impfung entgegengesetzte, wurde.

Zusammenfassung

1. Tiere, die mit Geschwulstbreifiltrat sensibilisiert wurden, zeigen eine verstärkte Empfindlichkeit gegenüber Impfgeschwülsten von der Art, aus der das Filtrat bereitet wurde. Die verstärkte Empfindlichkeit äußert sich in vermehrtem Angehen der Geschwülste, in stärkerem Wachstum derselben und in vermehrter Neigung zur Metastasenbildung.
2. Es gelingt, bei Tieren, die mit Geschwulstbreifiltrat sensibilisiert wurden, den anaphylaktischen Shock durch intravenöse Einspritzung kleiner Mengen des gleichen Filtrates auszulösen. Die danach vorgenommene Impfung mit der Geschwulst ergibt eine Verringerung von Angehen, Wachstum und Metastasenbildung, die unvorbehandelten Kontrolltieren gegenüber geringgradig, nur sensibilisierten Tieren gegenüber aber sehr bedeutend ist.
3. Angehen, Größenwachstum und Neigung zur Metastasenbildung der Impfgeschwülste gingen in allen vier Versuchsreihen untereinander parallel.

---

[1]) Ohno und Marvoka injizierten vom 6. Tage nach der Geschwulstimpfung an jedem 2. Tage, im ganzen 11 mal, Geschwulstemulsion und bewirkten bei drei von acht Tieren eine Entwicklungshemmung der Geschwülste.

Literaturnachweis.

Yamanouchi, T., Sensibilité des souris cancreuses aux injections de la mème tumeur. Comptes Rend. de la Soc. de Biol. 1909 I.

Lapidari, M., Das Verhalten des Gefäßapparates tumortragender Tiere gegenüber Extrakten aus Tumoren. Zeitschr. f. Imm., Bd. 67.

Auler, H., Beiträge zur Frage der Gewächsimmunität und der Vaccinetherapie. Zeitschr. f. Krebsforschung, Bd. 30, 1930.

Rosanow, N. J., Beitrag zu den Versuchen, eine anaphylaktische Reaktion bei cancrösen Kranken zu erhalten. Zeitschr. f. Krebsforschung, Bd. 29, 1929.

Apolant, H., Über die Empfindlichkeit von Karzinommäusen gegen intraperitoneale Tumorinjektion. Zeitschr. f. Imm., Bd. 3, 1909.

Rous, P., On the reaction of tumor mice to injections of tumor emulsion. Zeitschrift f. Imm., Bd. 4, 1910.

v. Dungern u. Coca, Über Hasensarkome, die in Kaninchen wachsen und über das Wesen der Geschwulstimmunität. Zeitschr. f. Imm., Bd. 2, 1908.

Pfeifer, H., u. Finsterer, J., Über den Nachweis eines gegen das eigene Karzinom gerichteten anaphylaktischen Antikörpers im Serum von Karzinomkranken. Wiener-Klin. Wochenschrift, Nr. 28, 29, 40, 1909.

Donati, M., Della anafilassia passiva da tumore maligno. Pathologia, Nr. 44, 1910. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 12.

Ransohoff, Experimental studies of anaphylaxis in carcinoma. Journ. of Americ. med. Assoc., Vol. 57, 5. Juli 1911.

Livierato, Sp., Die Magensaftanaphylaxie. Centralblatt f. Bakt., Bd. 55, 57.

Ranzi, E., Zur Frage eines spezifischen anaphylaktischen Reaktionskörpers im Blute von Tumorkranken. Wiener klin. Wochenschr., Nr. 40, 1909.

Kelling, G., Anaphylaktische Untersuchungen bei Ca. des Menschen. Wiener klin. Wochenschr., Nr. 12, 1910.

Auler, H., u. Pelczar, Immunisierungsversuche bei bösartigen Geschwülsten. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 27, 1928.

Flexner u. Jobling, On the promoting influence of heated tumor emulsions on tumor growth. Proceed. Soc. Exp. Biol. and Med., Vol. IV, Nr. 7. Zeitschrift f. Krebsforsch., Bd. 6.

Sticker, A., Arch. f. klin. Chirurgie. Bd. 78, 1906.

Girard, P., u. Peyre, E., u. Boursaus, H. Sensibilisation par différents tissus cancéreux humains. C. r. Soc. Biol., Paris, Nr. 111, 1932.

Chartenet de Géry. Le choc chez le cobaye sensibilisé par un antigène cancéreux. Comptes Rend. Soc. Biol., Paris, Bd. 113. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. 39.

Caspari, Das antianaphylaktische Stadium. Medizinische Klinik, Bd. 19.

Lebenslauf

Am 25. November 1910 wurde ich, Hubert Vivell, als Sohn des Oberingenieurs Josef Vivell und seiner Ehefrau Rosa geb. Engler in Berlin geboren. Nach dem Besuch des Lessing-Gymnasiums in Berlin bis zur Quarta ging ich zur Oberschulabteilung der gleichen Anstalt über, die ich im Frühjahr 1929 mit dem Reifezeugnis verließ. Vom Sommersemester des gleichen Jahres an widmete ich mich dem Studium der Medizin an der Friedrich-Wilhelms-Universität in Berlin und bestand dort nach fünf Semestern die ärztliche Vorprüfung. Im Anschluß daran studierte ich zwei Semester an der Universität Innsbruck, um schließlich den Rest der klinischen Semester in Berlin zu belegen, wo ich am 16. Februar 1935 das Staatsexamen bestand.

Allen meinen verehrten Lehrern bin ich zu großem Dank verpflichtet, ganz besonders aber Herrn Prof. Dr. Auler, dem ich das Thema und weitgehende Unterstützung und Förderung der Arbeit verdanke.